



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres"
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 033-2021

Seguridad y eficacia del Melfalan Intravítreo (IV) en pacientes con Retinoblastoma Grado C y D

JEFATURA INSTITUCIONAL

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Lima, 26 de noviembre del 2021

Revisión Rápida N° 033-2021. Seguridad y eficacia del Melfalan Intravítreo (IV) en pacientes con Retinoblastoma Grado C y D	Código: UFETS-INEN.RR N° 033-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

MC. Mg. Eduardo Payet Meza

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

MC. Jorge Dunstan Yataco

Director General de la Dirección de Control de Cáncer

MC. Karina Aliaga

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

Rodrigo Motta Guerrero

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 033-2021. Seguridad y eficacia del Melfalan Intravítreo (IV) en pacientes con Retinoblastoma Grado C y D. Lima, noviembre de 2021.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>
mesadepartevirtualufets@inen.sld.pe

Revisión Rápida N° 033-2021. Seguridad y eficacia del Melfalan Intravítreo (IV) en pacientes con Retinoblastoma Grado C y D	Código: UFETS-INEN.RR N° 033-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

INDICE

I.	RESUMEN EJECUTIVO	4
II.	ANTECEDENTES	5
III.	DATOS DE LA SOLICITUD	5
IV.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	5
V.	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA.....	6
VI.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA	8
VII.	RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	10
VIII.	RESUMEN DE COSTOS	10
IX.	RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	11
X.	DISCUSIÓN.....	11
XI.	CONCLUSIONES	12

Revisión Rápida N° 033-2021. Seguridad y eficacia del Melfalan Intravítreo (IV) en pacientes con Retinoblastoma Grado C y D	Código: UFETS-INEN.RR N° 033-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

I.RESUMEN EJECUTIVO

1. Retinoblastoma es la neoplasia maligna primaria intraocular más frecuente en pediatría. Durante el periodo 2005-2009, la incidencia anual en pacientes < 15 años fue 4.1 por cada 1,000,000 en los Estados Unidos y la edad media de diagnóstico fue 18-20 meses. En nuestra institución, se diagnostican 50 pacientes nuevos de retinoblastoma al año.
2. Los pacientes con retinoblastoma clasificación C y D se caracterizan por presentar siembra vítrea y es considerado un factor de riesgo mayor para la conservación ocular, ya que son focos tumorales avasculares, por lo que es difícil conseguir una dosis “tumorocida” adecuada a este nivel con quimioterapia endovenosa. Por este motivo se desarrollaron opciones de terapia que puedan tener efecto intravítreo como la aplicación de quimioterapia intravítrea, reconocida en sumarios internacionales como upTodate.
3. Existe escasa evidencia sobre la aplicación de melfalan intravítreo. La búsqueda en pubmed reportó una revisión sistemática publicada en el 2014, con el objetivo de evaluar la seguridad de la aplicación de quimioterapia IV. El melfalan fue la quimioterapia más utilizada (88.5%) en esta revisión sistemática y demostró ser un tratamiento muy seguro. Solo 17 pacientes presentaron eventos adversos significativos y 21 eventos oculares menores. La proporción de pacientes con eventos adversos potencialmente significativos por melfalan fue 0.031 (n=8/261; IC 95%, 0.013-0.060).
4. No se encontraron ensayos prospectivos en nuestra búsqueda sistemática, sin embargo, se encontraron series retrospectivas de casos. Suzuki S publicó un estudio retrospectivo donde incluyeron 264 ojos de 250 pacientes que recibieron 1067 inyecciones IV. En este caso melfalan IV alcanzó 68% de remisión completa de la siembra vítrea en los ojos tratados. Xue K también publicó un reporte retrospectivo de casos, incluyendo 9 pacientes con siembra vítrea refractaria. Todos los pacientes recibieron melfalan IV y todos obtuvieron (100%) control de la siembra vítrea.
5. El departamento de oftalmología del INEN reporto que aproximadamente 09 pacientes con retinoblastoma se beneficiarían anualmente de quimioterapia intravítrea. La cantidad de aplicaciones por pacientes son 06 en promedio. El costo necesario para el tratamiento completo con melfalan es de S/. 9,180.
6. El panel de ETS y los representantes del departamento de Oftalmología discutió la aplicación de la presente tecnología, concluyéndose que, a pesar de existir escasa evidencia, la aplicación de melfalan intravítreo es una opción segura y eficaz en una población de pacientes con alto riesgo de progresión de enfermedad y enucleación.

Revisión Rápida N° 033-2021. Seguridad y eficacia del Melfalan Intravítreo (IV) en pacientes con Retinoblastoma Grado C y D	Código: UFETS-INEN.RR N° 033-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

II. ANTECEDENTES

En cumplimiento del inciso d, sobre nuestras funciones como UFETS, que dice: “Evaluar las tecnologías sanitarias requeridas por órganos usuarios, que sean nuevos para la entidad y/o no cuentan con cobertura financiera de la/s IAFAS”, realizamos una revisión rápida.

III. DATOS DE LA SOLICITUD

Intervención solicitada	Melfalan intravítreo
Indicación específica	Pacientes con diagnóstico de retinoblastoma con clasificación C y D
Población	09 pacientes con diagnóstico de retinoblastoma con clasificación C y D diagnosticados anualmente. ¹

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En los pacientes con diagnóstico de retinoblastoma con clasificación C y D, cuál es la eficacia y seguridad del melfalan intravítreo?

P	Pacientes con diagnóstico de retinoblastoma con clasificación C y D
I	Melfalan intravítreo (IV)
C	Carboplatino intravítreo (IV)
O	Regresión tumoral Toxicidad

b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

¹ Información brindada por médico especialista representante del Departamento de Oftalmología del INEN.

Revisión Rápida N° 033-2021. Seguridad y eficacia del Melfalan Intravítreo (IV) en pacientes con Retinoblastoma Grado C y D		Código: UFETS-INEN.RR N° 033-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021 Versión: V.01

Fuentes de información:

- De acceso libre Bases de datos: Pubmed

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática incluyó a todos los estudios publicados sin límite de antigüedad.

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma ni en periodo de publicación. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta agosto del 2021.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
Melfalan intravítreo (IV)		
PUBMED	Search: ("retinoblastoma"):ti,ab,kw AND ("melphalan"):ti,ab,kw AND ("carboplatin"):ti,ab,kw Search: (((("carboplatin"[Tiab] OR "carboplatin"[Mesh]) AND ("melphalan"[Tiab] OR "melphalan"[Mesh])) AND ("retinoblastoma"[Tiab] OR "retinoblastoma"[Mesh])) ("carboplatin"[Title/Abstract] OR "carboplatin"[MeSH Terms]) AND ("melphalan"[Title/Abstract] OR "melphalan"[MeSH Terms]) AND ("retinoblastoma"[Title/Abstract] OR "retinoblastoma"[MeSH Terms])	Inclusión Final: 03 artículos

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Retinoblastoma es la neoplasia maligna primaria intraocular más frecuente en pediatría.²

² Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012 (Accessed on March 30, 2016).

Revisión Rápida N° 033-2021. Seguridad y eficacia del Melfalan Intravítreo (IV) en pacientes con Retinoblastoma Grado C y D	Código: UFETS-INEN.RR N° 033-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

Representa el 10-15% del total de neoplasias diagnosticadas en los primeros 12 meses de vida. Clásicamente se diagnostica en paciente menores de 36 meses de vida con leucocoria.³⁻⁴⁻⁵ Retinoblastoma es diagnosticado en aproximadamente 1 de cada 15,000-16,000 pacientes en Estados Unidos y Europa. Entre el 2005-2009, la incidencia anual en pacientes < 15 años fue 4.1 por cada 1,000,000 en los Estados Unidos. La edad media de diagnóstico fue 18-20 meses, el 95% de niños se le diagnosticó retinoblastoma antes de los 5 años.⁶⁻⁷ Anualmente se diagnostican 50 pacientes nuevos de retinoblastoma en el INEN.⁸

La siembra vítrea es considerada un factor de riesgo mayor para la conservación ocular, ya que son focos tumorales avasculares, por lo que es difícil conseguir una dosis "tumorocida" adecuada a este nivel con quimioterapia endovenosa. Por ello se ideó una técnica segura de inyección intravítrea (IV). La aplicación de quimioterapia intravítrea se realiza a través de la inserción de una aguja 30 G a través de la pars plana libre del tumor, con la aplicación de crioterapia previa y posterior a la instilación de la quimioterapia. El objetivo de la quimioterapia IV es el control de la siembra vítrea. Si no se logra el control de la siembra vítrea, el ojo comprometido por retinoblastoma será enucleado. Existen otros métodos de tratamiento como la quimioterapia a través de la arteria oftálmica; sin embargo, su aplicación es limitada por los insumos necesitados que no se encuentran disponibles en todos los centros oncológicos.⁹⁻¹⁰ La aplicación de

³ Broaddus E, Topham A, Singh AD. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975-2004. Br J Ophthalmol 2009; 93:21.

⁴ Seregard S, Lundell G, Svedberg H, Kivelä T. Incidence of retinoblastoma from 1958 to 1998 in Northern Europe: advantages of birth cohort analysis. Ophthalmology 2004; 111:1228.

⁵ Gregersen PA, Urbak SF, Funding M, et al. Danish retinoblastoma patients 1943-2013 - genetic testing and clinical implications. Acta Oncol 2016; 55:412.

⁶ National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program SEER*Stat Database: Incidence - SEER 18 (2000-2016) released April 2019, based on the November 2018 submission. www.seer.cancer.gov (Accessed on February 16, 2020).

⁷ Abramson DH, Beaverson K, Sangani P, et al. Screening for retinoblastoma: presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival. Pediatrics 2003; 112:1248.

⁸ Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-acute-lymphoblastic-leukemia-in-adults?search=treatment%20of%20relapsed%20or%20refractory%20of%20acute%20lymphoblastic%20leukemia%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

⁹ Munier, F.L., Soliman, S., Moulin, A.P., Gaillard, M.C., Balmer, A., Beck-Popovic, M. Profiling safety of intravitreal injections for retinoblastoma using an antireflux procedure and sterilisation of the needle track. Br. J. Ophthalmol. 2012;96,1084–1087.

¹⁰ Murphree AL. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. Ophthalmol Clin N Am. 2005;18:41–53, viii

Revisión Rápida N° 033-2021. Seguridad y eficacia del Melfalan Intravítrea (IV) en pacientes con Retinoblastoma Grado C y D		Código: UFETS-INEN.RR N° 033-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

quimioterapia intravítrea es una forma de tratamiento accesible en el INEN que puede utilizarse en esta población seleccionada de pacientes.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

a. Sumarios

Uptodate¹¹- Autores: Jonathan Kim, MD, Jesse L Berry, MD. Última actualización: 31 de marzo, 2021.

La quimioterapia intravítrea (IV) se usa comúnmente junto con la quimioterapia a través de la arteria oftálmica o quimioterapia sistémica para el tratamiento de “siembra vítrea” recidivantes o refractarias y, en este contexto, tiene una tasa de éxito cercana al 100%. Históricamente, su uso fue limitado debido a la preocupación de una posible diseminación tumoral después de la penetración intravítrea; sin embargo, las técnicas de mejora de la seguridad (p. ej., uso de dosis de pequeño volumen, reducción de la presión intraocular antes de la inyección, sellado del lugar de la inyección, irrigación de la superficie del ojo) han eliminado esencialmente cualquier riesgo de diseminación tumoral. La dosis óptima y toxicidad potencial de esta modalidad de tratamiento aún no se han dilucidado por completo. Ha tenido un gran éxito en el tratamiento de la siembra vítrea, evitando un posterior tratamiento con radiación en esta población de riesgo. Como conclusión, la quimioterapia intravítrea es una opción contemplada en el sumario Uptodate.

b. Metaanálisis y revisiones sistemáticas

Se encontraron referencias en Medline/PubMed y Cochrane publicados desde el inicio de los tiempos y se agregó estudios encontrados de manera no sistemática; de las cuales al filtrar por revisiones sistemáticas/metaanálisis y estudios primarios se obtuvieron referencias que tras la lectura se detallan a continuación.

NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DE LA RS/MA O ESTUDIO PRIMARIO	CONCLUSIONES
Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review ¹² .	<ul style="list-style-type: none"> Revisión sistemática en PubMed, Scopus, Science Citation Index y la base electrónica del Conference Proceedings Citation Index-Science. Objetivo del estudio: Evaluar eventos adversos oculares reportados con quimioterapia intravítrea. El 88.5% de pacientes (261) recibieron melfalan 	<ul style="list-style-type: none"> La aplicación de melfalan IV es segura y cuenta con una

¹¹ Disponible en: Smith SJ, Smith BD, Mohny BG. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review. Br J Ophthalmol. 2014 Mar;98(3):292-7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303885. Epub 2013 Nov 1. PMID: 24187047.

¹² Smith SJ, Smith BD, Mohny BG. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review. Br J Ophthalmol. 2014 Mar;98(3):292-7.

Revisión Rápida N° 033-2021. Seguridad y eficacia del Melfalan Intravítreo (IV) en pacientes con Retinoblastoma Grado C y D		Código: UFETS-INEN.RR N° 033-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

	intravítreo en un rango de dosis entre 8-30 ug. <ul style="list-style-type: none"> • 8/261 pacientes presentaron eventos adversos oculares significativos, con una proporción de 0.031 (IC 95%, 0.013-0.060). • Los eventos adversos severos reportados incluyeron: atrofia del iris, corioretinitis atrófica, hemorragia vítrea y desprendimiento retiniano. 	baja tasa de EA oculares.
Intravitreal injection of melphalan for intraocular retinoblastoma. ¹³	<ul style="list-style-type: none"> • Serie retrospectiva de casos de pacientes que recibieron melfalan IV por retinoblastoma, durante el periodo 1990-2011. • Se evaluaron 264 ojos de 250 pacientes en quienes se aplicaron 1067 inyecciones IV. • El 68% de los ojos tratados alcanzaron remisión completa de la siembra vítrea. 	<ul style="list-style-type: none"> • La aplicación de melfalan IV alcanza una alta tasa de remisión completa de la siembra vítrea.
Short-term efficacy of intravitreal injection of melphalan for refractory vitreous seeding from retinoblastoma. ¹⁴	<ul style="list-style-type: none"> • Serie retrospectiva de casos del departamento de oftalmología & ENT Hospital of Fudan University, durante el periodo marzo del 2014 hasta octubre del 2015. • Se incluyeron 9 pacientes (13 ojos) con siembra vítrea refractaria. • Todos los pacientes recibieron melfalan IV a dosis entre 20-40 ug c/ 4 semanas. • Se obtuvo control de la siembra vítrea en todos los casos (100%) y no hubo extensión orbitaria o metástasis. • EAs reportados: epitelio retiniano pigmentario y atrofia coloidal (7), sinequia pupilar y atrofia en iris (2), vasculitis retiniana y oclusión vascular (2), atrofia óptica (2), hemorragia vítrea (1) e hipotonía temporal (3). 	<ul style="list-style-type: none"> • La aplicación de melfalan IV es seguro y eficaz para el tratamiento de siembra vítrea.

Smith SJ y colaboradores¹² realizaron una búsqueda sistemática en PubMed (1946-2014), Scopus (todos los años), Science Citation Index (1900-2014) y la base electrónica del Conference Proceedings Citation Index-Science (1990-2014) de reportes publicados sobre el tratamiento intravítreo (IV) de los pacientes con retinoblastoma. El objetivo del estudio fue evaluar la seguridad del tratamiento IV, registrando los eventos adversos (EA) oculares reportados con quimioterapia (QT) IV. 10 estudios fueron incluidos, donde se realizaron 1287 inyecciones IV, siendo posteriormente seguidos por una mediana de 74.1 meses. El 88.5% de pacientes (261) recibieron melfalan IV en un rango de dosis entre 8-30 ug.

¹³ Suzuki S, Aihara Y, Fujiwara M, Sano S, Kaneko A. Intravitreal injection of melphalan for intraocular retinoblastoma. Jpn J Ophthalmol. 2015 May;59(3):164-72.

¹⁴ Xue K et al. [Short-term efficacy of intravitreal injection of melphalan for refractory vitreous seeding from retinoblastoma]. 2017 Aug 11;53(8):570-574. Chinese.

Revisión Rápida N° 033-2021. Seguridad y eficacia del Melfalan Intravítreo (IV) en pacientes con Retinoblastoma Grado C y D		Código: UFETS-INEN.RR N° 033-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021 Versión: V.01

38 pacientes presentaron eventos adversos oculares de 295 pacientes con diagnóstico de retinoblastoma (306 ojos); 17 pacientes presentaron EA oculares significativos y 21 EA oculares menores. De 17 pacientes con EA oculares significativos, 8 recibieron melfalan IV a dosis de 8-24 ug, 4 recibieron melfalan IV a dosis de 50 cg, 1 recibió tiotepa asociado a actinomicina D, 2 radiación asociado a cirugía, 1 tiotepa asociado a radiación y 1 solo recibió tiotepa. La proporción de pacientes con eventos adversos potencialmente significativos por melfalan fue 0.031 (n=8/261; IC 95%: 0.013-0.060). Los eventos adversos severos reportados incluyeron: atrofia del iris (n=3), corioretinitis atrófica (n=2), hemorragia vítrea (n=2) y desprendimiento retiniano (n=1). Los 21 pacientes con eventos adversos oculares menores reportaron un incremento transitorio de la presión intraocular, opacidad vítrea transitoria, condensación vítrea, inflamación ocular leve-moderada, edema corneal, hemorragia vítrea leve transitoria, conjuntivitis transitoria, queratitis, cataratas, vasculitis retiniana con alteración pigmentaria.

Suzuki S y colaboradores¹³ publicó un estudio retrospectivo donde incluyeron todos los pacientes que recibieron melfalan IV por retinoblastoma durante el periodo 1990-2011. Se evaluaron 264 ojos de 250 pacientes en quienes se aplicaron 1067 inyecciones IV. Cada ojo recibió aproximadamente entre 1-25 inyecciones. El 68% de los ojos tratados alcanzaron remisión completa de la siembra vítrea; sin embargo, el 19% presentó recurrencia de enfermedad luego de 10.0 meses (\pm 4.9) de seguimiento. De la misma forma, Xue K y colaboradores¹⁴ publicaron una serie retrospectiva de casos del departamento de oftalmología & ENT Hospital of Fudan University, desde marzo del 2014 hasta octubre del 2015. Se incluyeron 9 pacientes (13 ojos) con siembra vítrea refractaria. 6 pacientes tenían sexo masculino y 3 sexo femenino. La mediana de edad fue 18 meses, con un rango entre 8-40 meses. 3 ojos tenían clasificación E, 9 clasificación D y 1 clasificación C. Todos los pacientes recibieron melfalan IV a dosis entre 20-40 ug c/ 4 semanas. Se obtuvo control de la siembra vítrea en todos los casos (100%) y no hubo extensión orbitaria o metástasis. Los eventos adversos reportados son: epitelio retiniano pigmentario y atrofia coloidal (7), sinequia pupilar y atrofia en iris (2), vasculitis retiniana y oclusión vascular (2), atrofia óptica (2), hemorragia vítrea (1) e hipotonía temporal (3).

VII.RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

La presente tecnología fue utilizada previamente en el INEN. Actualmente no está aplicándose por motivos administrativos. Melfalan se encuentra disponible en el mercado peruano.

VIII.RESUMEN DE COSTOS

	Dosis	Costo por aplicación	Promedio de Aplicaciones	Pacientes Beneficiados	Costo Anual
Melfalan	20-30 ug/0.05 ml	S/. 170	06	09	S/. 9,180

Revisión Rápida N° 033-2021. Seguridad y eficacia del Melfalan Intravítreo (IV) en pacientes con Retinoblastoma Grado C y D	Código: UFETS-INEN.RR N° 033-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

Carboplatino	10 ug/0.05 ml	S/. 33.33	06	09	S/. 1,798
--------------	---------------	-----------	----	----	-----------

IX.RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

	DIGEMID
Melfalan	<ul style="list-style-type: none">Melfalan tiene registro sanitario vigente para el tratamiento antineoplásico.
Carboplatino	<ul style="list-style-type: none">Carboplatino, agente citotóxico con registro sanitario vigente para el tratamiento antineoplásico.

X.DISCUSIÓN

Retinoblastoma es la neoplasia maligna primaria intraocular más frecuente en pediatría. En nuestro país, anualmente se diagnostican 50 pacientes nuevos de retinoblastoma en el INEN. La siembra vítrea es considerada un factor de riesgo mayor para la conservación ocular, ya que son focos tumorales avasculares, por lo que es difícil conseguir una dosis “tumoricida” adecuada en este nivel con quimioterapia endovenosa. Por ello se ideó una técnica segura de inyección intravítrea (IV) con melfalan.

Si bien la quimioterapia IV con melfalan es una opción de tratamiento para retinoblastoma con siembra vítrea, existe escasa evidencia de su aplicación en esta población de pacientes. La búsqueda en pubmed reportó una revisión sistemática publicada en el 2014, con el objetivo de evaluar la seguridad de la aplicación de quimioterapia IV. Melfalan fue la quimioterapia más utilizada (88.5%) en esta revisión sistemática y demostró ser un tratamiento muy seguro. Solo 17 pacientes presentaron eventos adversos significativos y 21 eventos oculares menores. La proporción de pacientes con eventos adversos potencialmente significativos por melfalan fue 0.031 (n=8/261; IC 95%, 0.013-0.060). Estos resultados remarcan la seguridad adecuada del tratamiento intravítreo con melfalan.

No se encontraron ensayos prospectivos en nuestra búsqueda sistemática, sin embargo, se encontraron series retrospectivas de casos. Suzuki S y colaboradores publicaron un estudio retrospectivo donde incluyeron 250 pacientes que recibieron 1067 inyecciones IV. En esta publicación, melfalan IV alcanzó 68% de remisión completa de la siembra vítrea. Xue K y colaboradores también publicaron un reporte retrospectivo donde evaluaron la aplicación de melfalan IV en 9 pacientes con siembra vítrea refractaria. Todos los pacientes recibieron melfalan IV y todos ellos (100%) obtuvieron control de la siembra vítrea. Si bien ambos reportes indican que el melfalan IV alcanza altas tasas de control de enfermedad, la calidad de la evidencia de los estudios

Revisión Rápida N° 033-2021. Seguridad y eficacia del Melfalan Intravítreo (IV) en pacientes con Retinoblastoma Grado C y D	Código: UFETS-INEN.RR N° 033-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

encontrados es baja.

El departamento de oftalmología del INEN reporto que aproximadamente 09 pacientes con retinoblastoma se beneficiarían anualmente de quimioterapia intravítrea. La cantidad de aplicaciones por pacientes son 06 en promedio. El costo necesario para el tratamiento completo con melfalan es de S/. 9,180.

El panel de ETS y los representantes del departamento de Oftalmología discutieron la aplicación de la presente tecnología, concluyéndose que, a pesar de existir escasa evidencia, la aplicación de melfalan intravítreo es una opción segura y eficaz en una población de pacientes con alto riesgo de progresión de enfermedad y enucleación.

XI.CONCLUSIONES

1. Retinoblastoma con siembra vítrea (Clasificación C y D) cuenta con limitadas opciones de terapia y potenciales complicaciones.
2. Existe escasa evidencia publicada sobre la aplicación intravítrea (IV) de quimioterapia en retinoblastoma con clasificación C y D.
3. 01 revisión sistemática reporta que melfalan es la quimioterapia IV principalmente utilizada, presentando escasa toxicidad significativa.
4. Estudios retrospectivos indican que melfalan IV es seguro y eficaz en retinoblastoma con clasificación C y D recurrente/refractario.
5. Por todo lo presentado, a pesar de la limitada evidencia existente, el panel de ETS brinda aprobación para el uso de Melfalan intravítreo en pacientes con diagnóstico de retinoblastoma con clasificación C y D.